



Andrés R. Urdaneta M.  
CI V-23625548  
[andres.serdnaodracir@gmail.com](mailto:andres.serdnaodracir@gmail.com)

09/03/2017

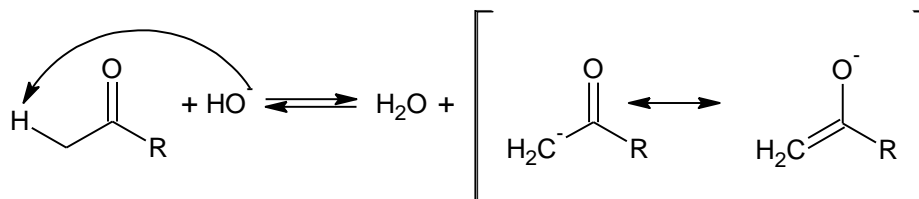
## Síntesis de 4-metoxichalcona, dibenzalacetona mediante reacción de Claisen-Schmidt y síntesis de 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona mediante reacción de Michael

### Resumen

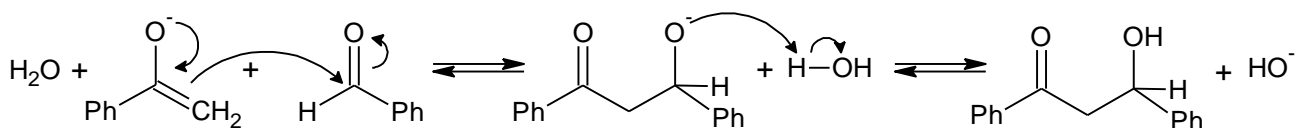
Se estudiaron las reacciones de condensación cruzada relacionadas con las síntesis de 4-metoxichalcona, dibenzalacetona y pirimidina mediante la interpretación de las observaciones tomadas durante el procedimiento experimental y la caracterización de los productos obtenidos. En líneas generales, se discuten a continuación los mecanismos de reacción y las características de los productos de condensación de Claisen-Schmidt en medio básico entre: un aldehído aromático con acetofenona (síntesis de 4-metoxichalcona) y benzaldehído con acetona (síntesis de dibenzalacetona) y la condensación de Michael entre chalcona y urea (síntesis de pirimidina), y se contrastan con los resultados obtenidos mediante la interpretación de los puntos de fusión, rendimientos y otras evidencias cualitativas. Se obtuvieron los productos puros 4-metoxichalcona, dibenzalacetona y 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona de forma satisfactoria.

### Marco teórico

Tales compuestos como aldehídos y cetonas presentan dentro de su estructura molecular un grupo funcional denominado “carbonilo” que en sí agrupa algunas características y propiedades que confieren a estos compuestos una reactividad particular. Como tal, el grupo carbonilo es la unión entre un átomo de oxígeno y un átomo de carbono a través de un enlace consolidado por un orbital  $sp^2$  de cada átomo y un enlace  $\pi$  estructurado por un orbital p no híbrido de cada átomo. Dicho de otro modo, el grupo carbonilo es la unión de un átomo de carbono y uno de oxígeno a través de un enlace doble. La presencia de dos pares de electrones libres en el átomo de oxígeno, la de los electrones que constituyen el enlace  $\pi$  y la diferencia de electronegatividad confieren al átomo de oxígeno una gran densidad electrónica y en contraposición una deficiencia de electrones en el átomo de carbono. Es por esto que el átomo de carbono de un grupo carbonilo es propenso a experimentar ataques nucleofílicos, y el átomo de oxígeno ataques electrofílicos. Por otra parte, aquellos compuestos carbonílicos que poseen un átomo de carbono  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo y tal átomo está enlazado a átomos de hidrógeno, manifiestan cierto carácter enólico, puesto a que esos átomos de hidrógeno son lábiles a toda vez que la salida de ellos promovida por una base genera un carbanión que se estabiliza por conjugación en una estructura de resonancia durante un equilibrio ácido base <sup>[1] [2]</sup>.



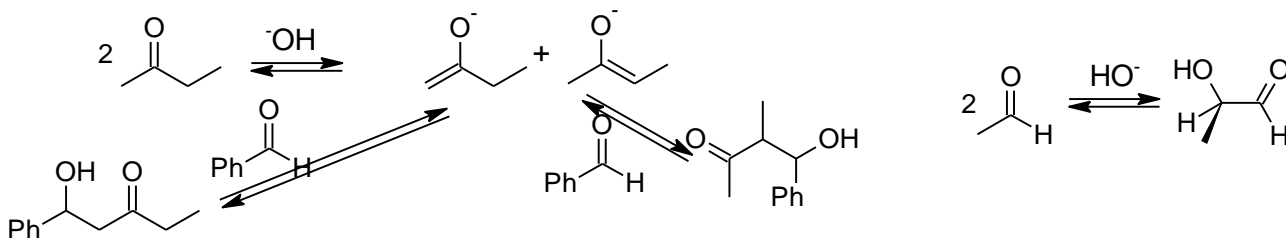
Esta característica de los compuestos carbonílicos enolizables confiere nucleofilicidad al átomo de carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo, que es capaz de establecer un enlace con el átomo de carbono de otro grupo carbonilo (deficiente de densidad electrónica) a través de un ataque nucleofílico, generando un aldol ( $\beta$ -hidroxiketona). Las reacciones involucradas en estos procesos se denominan condensaciones aldólicas, porque inicialmente se observaron usando aldehídos como sustratos dando como productos una molécula con un grupo funcional aldehído y un grupo funcional alcohol. Comúnmente, las condensaciones aldólicas se efectúan en medios básicos para promover la formación del enolato que cumplirá la función de nucleófilo <sup>[1] [2]</sup>.



Estas reacciones pueden ser sujeto de diferentes expresiones cinéticas, que en la mayoría de los casos dependen tanto del compuesto carbonílico susceptible al ataque nucleofílico como del enol, siendo la etapa que involucra el ataque nucleofílico del enol el paso determinante. Cuando las concentraciones de los reactivos son estequiométricas y no hay limitante en la concentración de base, la expresión cinética de la velocidad de reacción viene dada por:

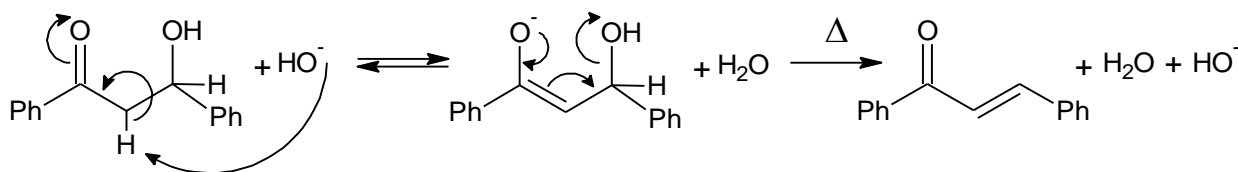
$$v = k[\phi(\text{CO})\text{H}][\phi(\text{CO})\text{CH}_2^-] = k_{obs}[\phi(\text{CO})\text{H}][\phi(\text{CO})\text{CH}_3][\text{HO}^-] \quad [2]$$

Debido a que las reacciones de condensación en algunos casos no son muy selectivas, a menudo están complicadas con la formación de productos colaterales cuando: ambos compuestos carbonílicos poseen hidrógenos en el átomo de carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo y cuando la concentración de base no alcanza la necesaria para garantizar la completa transformación en su forma enólica del compuesto carbonílico nucleofílico. Esto conduce tanto a productos colaterales de condensación cruzada y autocondensación <sup>[1]</sup>.



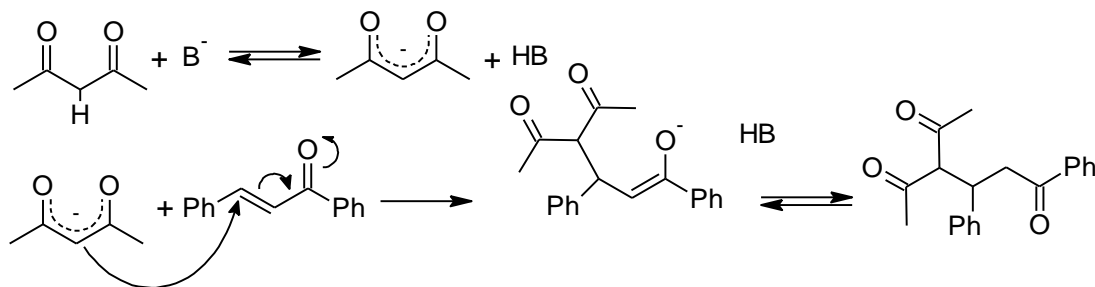
Cuando se parte de un aldehído no enolizable (sin hidrógenos en el átomo de carbono  $\alpha$ ) y una cetona con solo un átomo de carbono  $\alpha$  con átomos de hidrógeno, se disminuye considerablemente la formación de productos colaterales. Este es el caso particular de la condensación de un aldehído o cetona y un aldehído aromático, conocida como la reacción de Claisen-Schmidt <sup>[1]</sup>.

Puesto a que las condensaciones son reversibles, se promueve la deshidratación del producto en una eliminación irreversible desplazando así el equilibrio hacia la formación de los productos. Por tanto, es común el empleo de bases deshidratantes como hidróxido de bario o el calentamiento <sup>[1]</sup>.



Otras reacciones de condensación similares a la condensación aldólica son: la reacción de Perkin (en la que un carbanión formado a partir de un anhídrido ataca un aldehído aromático dando derivados del ácido cinámico), la condensación de

Claisen (en la que un carbanión proveniente de un éster se condensa con otro éster dando una  $\beta$ -dicetona) y la reacción de Michael (en la que un carbanión ataca el doble enlace conjugado con un grupo carbonilo de otra molécula). Ésta última reacción es de particular interés en la síntesis de productos de condensación a partir de chalconas. Estos compuestos son cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas que surgen de la condensación aldólica cruzada de un benzaldehído sustituido o no y la acetofenona con subsecuente deshidratación del aldol formado. La conjugación del doble enlace olefínico con el grupo carbonilo le confiere a las chalconas una considerable electrofilicidad que les hace ser susceptibles a ataques nucleofílicos en el átomo de carbono  $\beta$  al grupo carbonilo. Por tanto, la reacción entre una chalcona y una molécula suficientemente nucleofílica (en muchos casos un carbanión o una  $\beta$ -dicetona) dará un producto de condensación mediante una reacción de Michael, y en este caso, el nucleófilo se conoce como donador de Michael y la chalcona como aceptor de Michael. A manera de ejemplo se ilustra la siguiente reacción <sup>[1]</sup>:



Las reacciones de condensación en química orgánica son muchas y de características particulares. Entre tanto la generalidad de estas reacciones comprende la formación de productos de pesos moleculares mayores a los reactantes de partida.

## Objetivos

- **Objetivo general:** estudiar las reacciones de Claisen-Schmidt y de Michael involucradas en la síntesis de dibenzalcetona, 4-metoxichalcona y 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona.
- **Objetivos específicos:**
  - Estudiar los mecanismos involucrados en las reacciones de Claisen-Schmidt y Michael a partir de las observaciones tomadas durante el procedimiento de síntesis.
  - Estudiar la estereoselectividad de las reacciones de condensación de Claisen-Schmidt a partir de la interpretación de los resultados obtenidos con respecto a la determinación del punto de fusión de los productos.

## Parte experimental

### Síntesis de dibenzalcetona

Se mezclaron 1,4 ml de benzaldehído y 0,5 ml de acetona en una fiola y la mitad de esta mezcla se añadió a 24 ml de una solución de 0,2 g de hidróxido de potasio en etanol:agua (11:13) contenida en un beaker. Se agitó constantemente durante 15 minutos y se añadió la otra mitad de la mezcla benzaldehído-acetona. Se continuó la agitación durante 30 minutos y se permitió el reposo. Se filtró por succión el producto sólido, se lavó con 100ml de agua fría por triplicado y se introdujo en la estufa durante una hora a fin de eliminar todo el solvente. Se determinó el peso y el punto de fusión del producto seco.

### Síntesis de 4-metoxichalcona

Se mezclaron 0,6 ml de p-metoxibenzaldehído y 0,6 ml de acetofenona en una fiola. Se añadió la mitad de esta mezcla a 18 ml de una solución de 0,3 g de hidróxido de potasio en etanol:agua (8:10). Se agitó constantemente durante 15 minutos y se añadió la otra mitad de la mezcla p-metoxibenzaldehído:acetofenona. Se continuó la agitación constante durante 1 hora y se permitió el reposo. Se colocó el beaker con la mezcla de reacción en baño de agua fría y

posteriormente en baño de hielo con simultánea agitación. Se filtró por succión y el producto sólido se introdujo en la estufa durante 1 hora a fin de eliminar todo el solvente. Se permitió el reposo durante una semana y se determinó el punto de fusión y el peso del producto seco.

### Síntesis de 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona

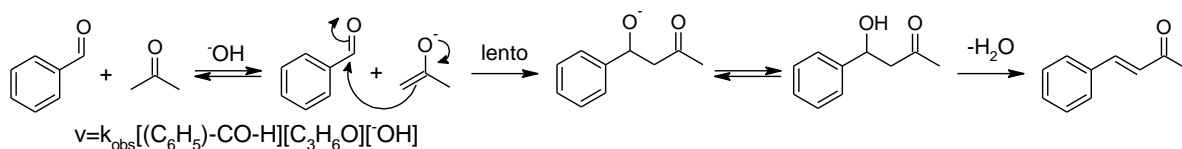
Se mezclaron 1,0 g de chalcona y 0,6 g de urea en un balón y se añadieron 3 ml de una solución al 30% de hidróxido de potasio en cuatro porciones con simultánea agitación. Luego se añadieron 15 ml de etanol y se calentó en baño de agua y reflujo durante una hora. Se permitió el reposo durante 15 minutos, se filtró por gravedad y la solución filtrada se enfrió en baño de hielo. Se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se dejó en reposo por una semana. Se calentó para eliminar solvente y se enfrió en baño de hielo.

## Resultados y discusión

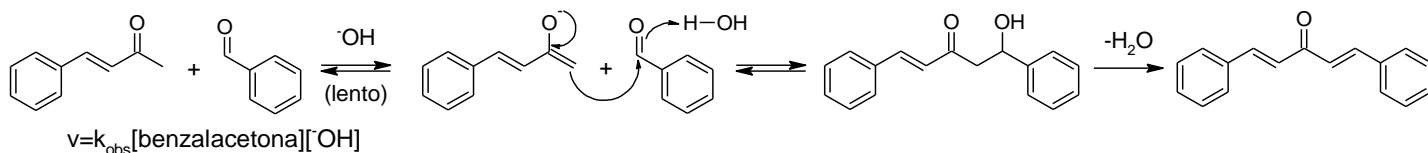
### Síntesis de dibenzalacetona

Durante la síntesis de dibenzalacetona se observó el opacamiento de la solución al añadir la primera alícuota de solución básica. Al añadir la segunda alícuota la solución enturbió en mayor medida tomando una coloración amarilla. Ambas observaciones se obtuvieron de forma casi inmediata a la añadidura de la alícuota por lo que puede notarse la rapidez en la que ocurre la reacción. No obstante, la evidencia significativa de formación de sólido indica la baja solubilidad del producto de condensación en el medio de reacción. Por otra parte, la diferencia entre el cambio de color y opacamiento formados en la añadidura de la primera alícuota y la formación de precipitado en la segunda alícuota puede explicarse argumentando la cinética de la reacción: en altas concentraciones de base el ataque nucleofílico representa el paso determinante de la reacción <sup>[1]</sup>, por lo que tras la añadidura de la primera alícuota de mezcla benzaldehído-acetona se forma rápidamente la forma enolato de la acetona seguida del compuesto de monocondensación, es decir, benzalacetona, lo que resulta la mezcla de benzalacetona, hidróxido y el exceso de benzaldehído que queda sin reaccionar; la añadidura de la segunda alícuota implica la dilución del medio básico y por tanto, la disminución de la concentración de hidróxido y el aumento de la concentración de benzaldehído, haciendo que la velocidad de reacción sea dependiente de la formación de la forma enolato de benzalacetona que transcurrida subsigue el ataque nucleofílico hacia el benzaldehído en un paso rápido, que en este caso es más electrofílico que acetona <sup>[1]</sup>. No obstante, esto explica que la formación de precipitado sea más rápida a mayor concentración de benzaldehído con respecto a la concentración de base, puesto a que el producto de condensación dibenzalacetona es insoluble en el medio y las formas enolato de acetona y benzalacetona son solubles en el medio. Por tanto, resulta coherente pensar que añadir la totalidad de la mezcla benzaldehído-acetona en el medio básico aumenta la probabilidad de generar productos colaterales de policondensación de la acetona, puesto a que esta estaría en exceso con respecto a la concentración de base. Se ilustran a continuación los mecanismos de reacción tras la añadidura de ambas alícuotas:

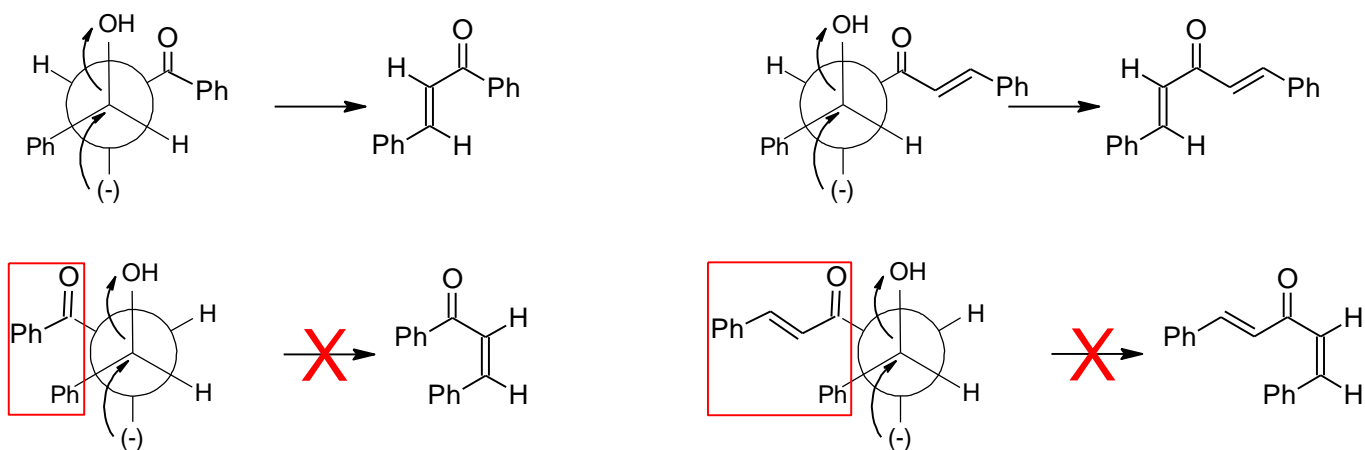
*Tras la añadidura de la primera alícuota:*



*Tras la añadidura de la segunda alícuota:*

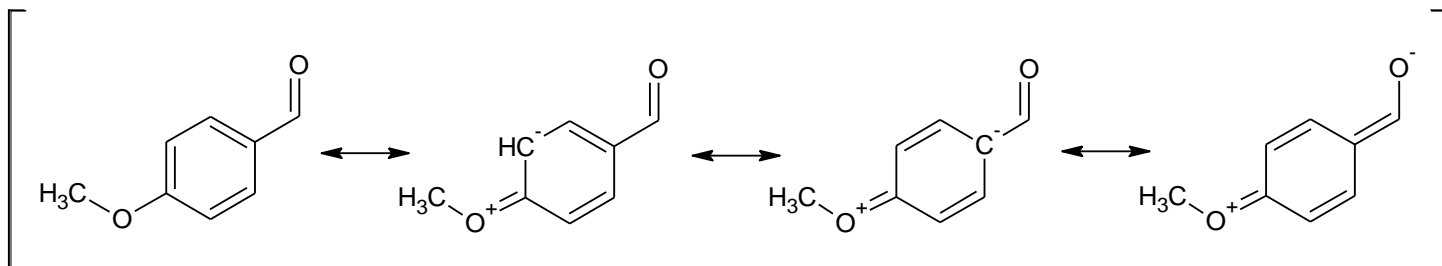


Al concluir el procedimiento de síntesis y la eliminación de solvente se obtuvo 1,0 g de producto, lo que representa 63,2% de rendimiento. El punto de fusión del producto de reacción fue de 109-111°C lo que indica una pureza considerablemente aceptable del producto. Por otra parte, el punto de fusión determinado se corresponde al isómero (1E,4E)-dibenzalacetona reportado en la literatura (p.f=113°C <sup>[3]</sup>), y la pureza obtenida indica la formación estereoespecífica de este isómero. Esto permite argumentar que la etapa en la que ocurre la eliminación de agua durante la reacción es un paso estereoespecífico sujeto a control termodinámico, y esto tiene sentido si se toma en cuenta que la formación del producto trans proviene de la conformación más estable del aldol previo debido a que en tal conformación existe menor congestión estérica <sup>[1]</sup>.

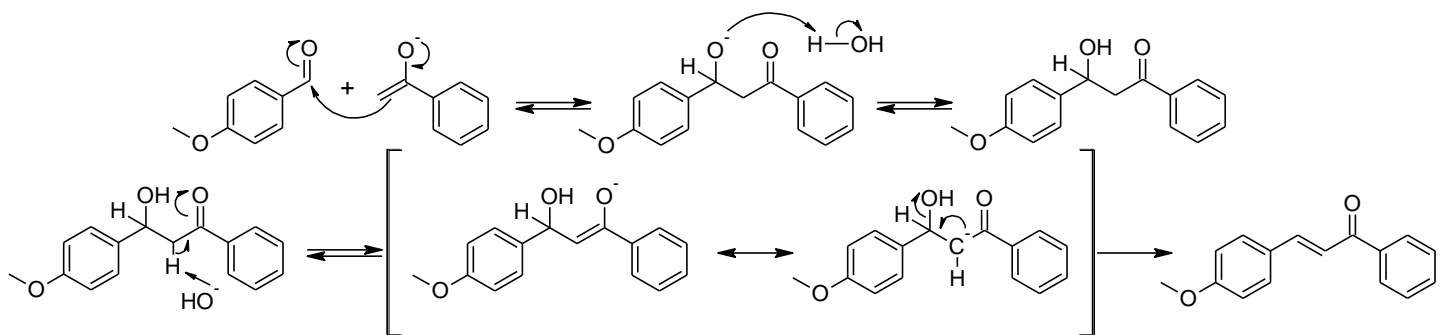


### Síntesis de 4-metoxichalcona

Durante la síntesis de 4-metoxichalcona se observó la aparición de turbidez tras la añadidura de la segunda alícuota de mezcla de p-metoxibenzaldehído-acetofenona. Sin embargo, a diferencia de la aparición de sólido durante la síntesis de dibenzalacetona, la aparición de turbidez y la subsecuente formación de sólido se observó progresivamente y tuvo lugar de forma más lenta. Puesto a que en las condiciones de reacción el paso determinante involucra el ataque nucleofílico al aldehído, esta observación permite intuir que las diferencias entre las estructuras del benzaldehído y p-metoxibenzaldehído influyen directamente en la velocidad de esta etapa. No obstante, es oportuno mencionar que el grupo metoxi es un donador de electrones por conjugación y su presencia en la posición *para* en el anillo aromático del aldehído resta electrofilicidad al átomo de carbono del grupo carbonilo con respecto al homólogo del benzaldehído, por lo que en el caso del p-anisalaldehído el ataque nucleofílico del enolato de acetofenona es más difícil que en el benzaldehído, y en consecuencia la velocidad de reacción de condensación es más lenta <sup>[2]</sup>.



Así como la síntesis de dibenzalacetona, la preparación de 4-metoxichalcona se efectuó sin calentamiento, sin embargo el suministro de energía a partir de la agitación constante proporciona la energía de activación que promueve el encuentro de las moléculas de enol y de aldehído que se condensan mediante el ataque nucleofílico de uno al otro. Producto este ataque nucleofílico del enolato de acetofenona surge el aldol respectivo que rápidamente se deshidrata formando la chalcona insoluble como un sólido en suspensión que de forma rápida precipita al descender la temperatura por debajo de la temperatura ambiente.



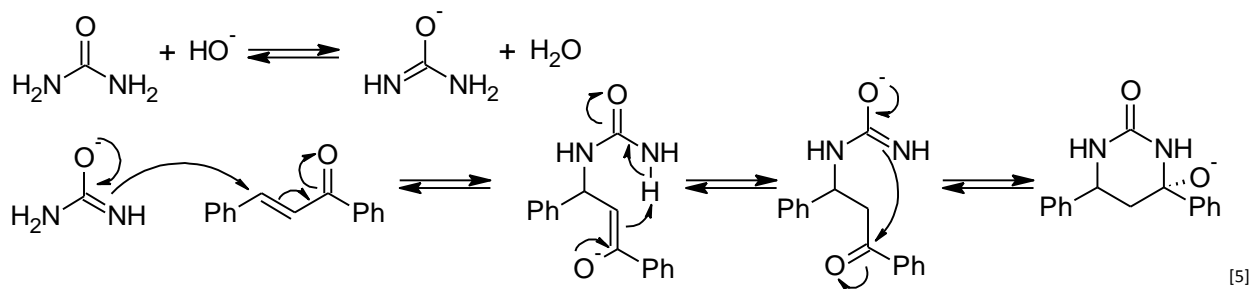
Así como en la reacción de síntesis de dibenzalacetona, la eliminación está promovida por la desprotonación del átomo de carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo cuyo producto es particularmente estable por la posibilidad de deslocalización del par de electrones resultante hacia el átomo de oxígeno. Éste par de electrones se desplaza hacia el átomo de carbono en el que está enlazado el grupo hidroxilo promoviendo el abandono del mismo de la molécula (eliminación E1Cb). Las condiciones básicas del medio y la formación constante del producto de eliminación desplaza el equilibrio hacia la formación de la especie aniónica del aldol.

El peso obtenido del producto de síntesis seco 4-metoxichalcona fue de 0,44 g, lo que representa el 36% de rendimiento. Puesto a que las condiciones de reacción de síntesis de 4-metoxichalcona y de dibenzalacetona fueron aproximadamente similares (particularmente en cuanto a tiempo de reacción), puede atribuirse la diferencia de rendimiento entre ambas a la reactividad de los productos de partida frente a la reacción de condensación, siendo 4-metoxibenzaldehído menos reactivo que benzaldehído por el ya mencionado efecto dador por conjugación del sustituyente metoxi en la posición para <sup>[2]</sup>. Por otra parte, es probable que alguna cantidad del producto de síntesis se haya perdido durante las operaciones de trasvase y filtración.

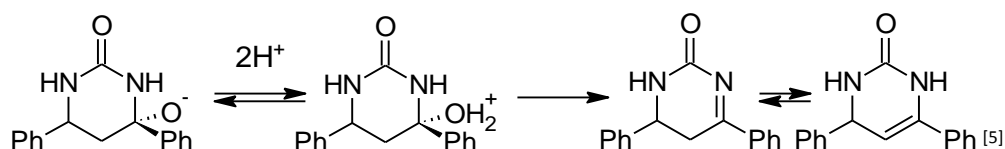
El punto de fusión del producto obtenido fue 74-77°C, lo que se corresponde con el punto de fusión reportado en la literatura para el isómero trans (79°C <sup>[4]</sup>). De forma similar a la reacción de síntesis de dibenzalacetona, la etapa de eliminación está sujeta a control termodinámico y es estereoselectiva a favor de la formación de la olefina más estable debido a que la eliminación ocurre en la conformación menos impedida estéricamente. En la observación de este aspecto, resulta interesante especular sobre la influencia de la temperatura en la estereoselectividad de la eliminación que conduce a la chalcona sustituida, siendo que el suministro de energía a través de calentamiento probablemente conduciría a la reducción de tal selectividad puesto a que promovería que la eliminación tuviera lugar en cualquiera de las conformaciones del aldol ya que haría tan probable la conformación con mayor congestión estérica como la conformación de menos impedimento, y en este caso, el control cinético gobernaría la eliminación. Sin embargo, puesto a que durante la síntesis no se efectuó calentamiento, se obtuvo el producto de control termodinámico. Por otra parte, la cercanía del punto de fusión al reportado en la literatura y su estrechez son garantes de una pureza aceptable del material.

### *Síntesis de 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona*

Durante la síntesis de 2,4-difenil-3,4-dihidro-2(1H)-pirimidinona, se observó la aparición progresiva de una coloración naranja al añadir la solución alcalina a la mezcla de urea y chalcona. El color de la solución incrementó su intensidad durante el calentamiento. Esta observación puede sustentar la hipótesis de que ocurre una deslocalización de electrones al formarse los intermediarios de una posible condensación de Michael, en la que la urea se enlaza a la chalcona desde ambos átomos de nitrógeno. En este caso, la forma enólica de la urea es un nucleófilo que cumple el papel de donador de Michael, y la chalcona es el aceptor. Puesto a que la urea posee dos sitios nucleofílicos y la chalcona regenera el grupo carbonilo mediante equilibrio ceto-enólico luego de ocurrido el primer ataque nucleofílico, la dos sucesivas condensaciones de la urea y la chalcona generan una estructura cíclica, sin una enantioselectividad apreciable <sup>[5]</sup>.



Tras acidular se observa que la coloración de la solución filtrada se torna amarilla y se enturbia. Puede atribuirse esta observación a la formación de sólido que podría corresponderse a una reacción de eliminación. A tanto que existen varias formas aniónicas estables en las condiciones de pH de trabajo, es probable que la liberación de agua no ocurra antes de acidular, puesto a que la eliminación se promueve al protonarse el grupo funcional alcóxido estable en medio básico por los efectos inductivos de sus sustituyentes cercanos. Como consecuencia de reducir el pH, ocurre la formación del ión alcóxonio que es un buen grupo dejando y desde entonces abandona la molécula en una eliminación que produce ambas insaturaciones posibles (hacia el nitrógeno o hacia el carbono) que coexisten en equilibrio tautomérico.



Experimentalmente no se logró aislar el producto de síntesis del medio de reacción puesto a que no se logró su precipitación. No obstante, puede entreverse la solubilidad en el medio de este compuesto en el medio. Por otra parte, tomando en cuenta la estructura molecular del producto esperado se tiene que el par de electrones libres de uno de los átomos de nitrógeno puede deslocalizarse formando una estructura de resonancia que estabiliza la especie básica de la molécula, además, la conjugación con el grupo carbonilo del par de electrones que resulta de la desprotonación de uno de los átomos de nitrógeno estabiliza la especie ácida. En consecuencia, se tiene que el compuesto esperado podría tener características anfóteras y ser esta la razón de su solubilidad en medio ácido, por lo que se recomienda procurar la neutralidad del medio, es decir, la neutralización controlada con ácido clorhídrico concentrado. Pese a que no se logró obtener el producto de síntesis, se espera sea un sólido de elevado punto de fusión de acuerdo con la estructura molecular. Los mecanismos y planteamientos tienen peso hipótesis, puesto a que no parten de evidencias directas de la identidad del producto puro de síntesis.

## Conclusiones

- Las reacciones de condensación cruzada de Claisen-Schmidt en condiciones de temperatura ambiente son estereoselectivas a favor del producto trans.
- La velocidad de reacción de condensación entre un aldehído aromático y acetofenona depende de la concentración y la reactividad del aldehído aromático, y ésta en particular de la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo aromático.
- La etapa determinante del mecanismo de reacción de condensación involucra el ataque nucleofílico del enolato al aldehído.
- La velocidad de reacción de condensación depende de la concentración de la base.
- La condensación de la urea y chalcona da como producto un compuesto pirimidinona sustituida que es anfotérico, a través de la reacción de Michael.

## Bibliografía

- [1] D. Marcano and L. Cortés, "Compuestos carbonílicos," in *Química Orgánica*, Caracas, Venezuela, Reverté, 1982, pp. 579-590.
- [2] J. Clayden, N. Greevs, S. Warren and P. Wothers, "Reactions of enolates with aldehydes and ketones: the aldol reaction," in *ORGANIC CHEMISTRY*, Oxford University Press, 2001, pp. 579-590.
- [3] Sigma-Aldrich, "trans,trans-Dibenzylideneacetone 98% | Sigma-Aldrich," Sigma-Aldrich, [Online]. Available: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/246425?lang=en&region=VE>. [Accessed 6 Marzo 2017].
- [4] D. Lide, in *CRC Handbook of Chemistry and Physics 88TH Edition*, Boca Raton, CRC Press, Taylor & Francis, 2007-2008, pp. 3-332.
- [5] H. Ebraheem, "Synthesis of some Pyrimidine-2-one and Pyrimidine-2-thione Compounds," *Rafidain journal of science*, vol. 24, no. 1, pp. 120-127, 2013.